

Title	一酸化窒素の生体作用に関する研究
Author(s)	織田, 肇
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31717
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	織田肇
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 3802 号
学位授与の日付	昭和 52 年 2 月 3 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	一酸化窒素の生体作用に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 中馬 一郎
	(副査) 教授 後藤 稔 教授 朝倉新太郎

論文内容の要旨

{目的}

大気汚染物質としての窒素酸化物には種々のものがあるが、環境濃度が高くかつ健康影響が問題となっているのは、一酸化窒素 (NO) および二酸化窒素 (NO_2) の二つである。 NO_2 は呼吸器に影響を及ぼすことが動物実験、疫学等によって既に明らかにされているが、NO の生体作用に関しては報告が少なく未知の部分が多いためといえる。

NO は酸素や一酸化炭素と同様にヘモグロビン (Hb) と強固に結合し一酸化窒素ヘモグロビン (NO Hb) を形成することが *in vitro* において知られていたが、これまで生体において検出したという報告はなかった。今回、NO の生体作用の解明を目的として動物暴露実験を実施し、動物の血液中 NOHb の検出とその挙動の研究を行なうとともに、NO 暴露したマウスについて、血液学的、生化学的、病理組織学的等種々の毒性学的検査を実施した。

{方法ならびに成績}

動物は JCL-ICR マウス (♀)、JCL-SD ラット (♀) を用いた。ガス暴露には容積 1m^3 のステンレス製暴露チェンバーを用い、ボンベガスを空気で所定の濃度に稀釈して通した。NO の暴露においては、稀釈時に生成する NO_2 を除去するためにチェンバー直前にソーダライム槽を設置したが、 NO_2 、CO 暴露では稀釈ガスを直接チェンバー内に導いた。対照群のマウスは暴露群と同型のチェンバー内で空気のみを通して飼育した。

NOHb の測定は試料を凍結後電子スピン共鳴 (ESR) 装置により低温下で行なった。NOHb の定量のために ESR スペクトルの振巾をとり、*in vitro* で調整した標準試料の検量線に基づき総 Hb 量に対

する比率を求めた。Met Hb量はEvelyn-Malloy法あるいはESR測定により、またCOHb量はKampen法により主として測定したが、一部の試料ではLawther-Apthorp法によりクロスチェックした。

毒性学的検査として、NOに暴露したマウスの白血球数、赤血球数、総Hb量、ヘマトクリット値、赤血球中ハイツ小体、酸素解離曲線（今井らの自動記録法による）、血清総コレステロール、総ビリルビン、尿素窒素、GPT、血液2,3-ジホスホグリセリン酸、コリンエステラーゼを測定した。また肺、肝、脾、腎、心、脳の各組織について臓器重量測定と病理組織学的検索を行なった。

結果は以下のとおりである。

1. 10 ppmのNOの1時間暴露によりマウスおよびラットの血液中にNOHbの生成することがESRにより確認され、その量はマウスで総Hb量に対し0.13%であった。NOHbは暴露開始とともに増加し、マウスでは約20分で最高値に達し、その後も平衡状態が継続した。暴露を中止するとNOHbは5～10分で半減したが、30分後にも微量ながら残存することが認められた。長期暴露（4カ月）群と1時間暴露群のNOHb量には差はなかった。また暴露NO濃度とNOHb量の間には量一反応関係の存在することが示された。NO₂暴露によってもNOHbは生成し、その量は同濃度のNOの約80%であった。

2. 10 ppm NO暴露において、MetHbは分光的には検出されなかったが、より感度の高いESR測定により、対照群の血液では総Hb量に対し0.2%、暴露群では0.4%のMetHbが認められた。長期暴露群と1時間暴露群の間に差はなかった。

3. NOとCOの混合暴露では、それぞれの単独暴露に比較してNOHb、MetHb、COHbに差異はなかった。同濃度のNOとCOではHbに対する結合量はNOではCOの約5分の1であった。

4. NO 10ppmのマウスに対する短時間の暴露では白血球数増加および呼吸器の病理学的変化を認めた。長期間の暴露では、赤血球中ハイツ小体の出現、脾臓重量の増加、血清ビリルビンの増加を認め、溶血の亢進が示唆された。また白血球数増加、血液コリンエステラーゼの活性低下をも認めた。肺では気管支粘膜上皮の変性、壊死と増生、胞胞壁の肥厚拡充および肺重量の増加がみられたが、これらの変化は暴露期間の延長とともに質的、量的に顕著となった。血液は酸素親和性のわずかな低下を示したが、組織の低酸素状態を示す所見はなかった。

〔総括〕

NO暴露実験を行ない、これまでin vitroでその存在が知られていたNOHbを動物血液中より検出し、その生成と消失の挙動を明らかにした。また短時間あるいは長時間NOを暴露した動物において、溶血の亢進、血清酵素の活性低下、肺の病理組織学的変化等種々の影響を認めた。

論文の審査結果の要旨

本論文は、大気汚染物質である一酸化窒素の生体に対する作用について研究したものであり、現在までin vitroにおいて存在の知られていた一酸化窒素ヘモグロビンを、一酸化窒素暴露した動物の血液の電子スピン共鳴測定により検出し、その生成と消失の経過から、試験管内実験と生体との差異

を明らかにしたものである。また、6ヶ月に及ぶ長期間の動物暴露実験によって、一酸化窒素の標的臓器は呼吸器及び血液であり、一般大気中における事物質の汚染が健康に影響を与えうる可能性をも指摘したものである。

以上の新知見は学術の進歩に寄与することすくなくないものと認める。